ChinaXiv合作期刊

·论著·

急性缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸水平与急性肾损伤的关系研究

王晓雯，肖统领，王祎，杨莹，夏晓爽，李新*

【摘要】 **背景** 急性缺血性脑卒中（AIS）是全球范围内仅次于冠心病的第二大死亡原因，急性肾损伤（AKI）是 AIS 后较为严重的并发症之一，同型半胱氨酸（Hcy）可能是导致肾损伤和加速肾功能恶化的重要因素。然而目前关于 Hcy 与 AKI 关系的研究尚少，特别是在 AIS 患者中。**目的** 探讨 AIS 患者 Hcy 水平与 AKI 的发生关系，为 AIS 患者 AKI 的防治提供更多思路。**方法** 纳入 2018 年 01 月至 2021 年 4 月天津医科大学第二医院神经内科收治的 AIS 住院患者 1 202 例为研究对象，通过院内电子病例系统收集基线临床资料。依据《高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识》将患者分为三类：Hcy 正常者（Hcy ≤ 15 μmol/L，*n*=618）、轻型高同型半胱氨酸血症（HHcy）者（Hcy 为 15~30 μmol/L，*n*=459）及中重型 HHcy（Hcy>30 μmol/L，*n*=125）。动态监测患者入院 7 d 内肾功能和尿量变化，参照 2021 年改善全球肾脏病预后指南的 AKI 诊断标准，根据患者是否发生 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组。采用多因素 Logistic 回归分析探究 Hcy 分别作为连续变量与分类变量对 AIS 后发生 AKI 的影响。采用亚组分析探讨各亚组人群中 Hcy 与 AIS 后发生 AKI 的关系，采用限制性立方样条模型探究 Hcy 与 AIS 后发生 AKI 的非线性关系。**结果** 1 202 例 AIS 患者中 150 例（12.48%）发生了 AKI。多因素 Logistic 回归分析结果显示，调整混杂变量后 Hcy 每升高 1 μmol/L，AIS 后发生 AKI 的风险增加〔*OR*=1.035，95%*CI*（1.019，1.052），*P*<0.05〕；以 Hcy 正常者为参照组，轻型和中重度 HHcy 者发生 AKI 的风险均增加〔*OR*=1.770，95%*CI*（1.150，2.724），*P*<0.05；*OR*=2.927，95%*CI*（1.671，5.126），*P*<0.05〕。亚组分析结果显示，Hcy 作为连续变量时，在女性、年龄≥ 75 岁、有高血压、有糖尿病、入院时为中重度脑卒中及脑卒中类型为大动脉粥样硬化型（LAA）、小动脉闭塞型（SAA）或心源性栓塞型（CE）的 AIS 患者中，AKI 的发生风险随 Hcy 水平的升高而增加（*P*<0.05）。Hcy 作为分类变量时，在男性、<75 岁、有高血压、有糖尿病、有脑卒中病史、无冠心病及入院时为轻度卒中的 AIS 患者中，轻型 HHcy 者较 Hcy 正常者发生 AKI 的风险升高（*P*<0.05）。在女性、有高血压、有糖尿病、无论年龄大小、是否有冠心病、是否有脑卒中病史、入院时为中度或中重度脑卒中及脑卒中类型为 LAA、SAA 或 CE 的 AIS 患者中，中重型 HHcy 者较 Hcy 正常者发生 AKI 的风险升高（*P*<0.05）。限制性立方样条模型结果显示，Hcy 与 AKI 发生风险之间存在非线性关联，且呈上凸型曲线（*P*=0.026）。当入院时 Hcy<17 mmol/L 时，AIS 后发生 AKI 的风险随 Hcy 的升高快速升高；当入院时 Hcy ≥ 17 mmol/L 时，AIS 后发生发生 AKI 的风险随 Hcy 的升高而缓慢上升。**结论** Hcy 无论作为连续变量还是分类变量均是影响 AIS 后发生 AKI 的危险因素，监测患者 Hcy 水平有助于早期识别并预防 AKI，改善患者预后。

【关键词】 缺血性卒中；同型半胱氨酸；急性肾损伤；Logistic 回归；限制性立方样条模型

【中图分类号】 R743.3 R544.11 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0899

王晓雯，肖统领，王祎，等. 急性缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸水平与急性肾损伤的关系研究[J]. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

WANG X W，XIAO T L，WANG Y，et al. Relationship between homocysteine level and acute kidney injury in patients with acute ischemic stroke［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Relationship between Homocysteine Level and Acute Kidney Injury in Patients with Acute Ischemic Stroke

*WANG Xiaowen，XIAO Tongling，WANG Yi，YANG Ying，XIA Xiaoshuang，LI Xin**

Department of Neurology，the Second Hospital of Tianjin Medical University，Tianjin 300211，China

**Corresponding author：LI Xin，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：Jessielx@126.com*

【Abstract】 **Background** Acute ischemic stroke （AIS） is the second leading cause of death worldwide after coronary heart disease. Acute kidney injury （AKI） is one serious complication after AIS，and homocysteine （Hcy） may

基金项目：天津市医学重点学科建设项目（TJYZDXK-065B）

300211 天津市河西区，天津医科大学第二医院神经内科

*通信作者：李新，教授/博士生导师；E-mail：Jessielx@126.com

本文数字出版日期：2023-03-28

chinaXiv:202304.00915v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202304.00915v1

be an important factor associated with AKI and accelerated deterioration of renal function. However, there are few studies on the relationship between Hcy and AKI, especially in patients with AIS. **Objective** To investigate the relationship between plasma Hcy level and AKI in patients with AIS, and to provide new ideas for the prevention and treatment of AKI. **Methods** Baseline clinical data of 1 202 patients with AIS who were admitted to Department of Neurology, the Second Hospital of Tianjin Medical University were collected from the electronic medical record systemfrom January 2018 to April 2021. Patients were divided into normal Hcy (Hcy ≤ 15 μmol/L, n=618), mild hyperhomocysteinemia (HHcy) (15 μmol/L<Hcy ≤ 30 μmol/L, n=459) and moderate-to-severe HHcy (Hcy>30 μmol/L, n=125) groups according to the Expert Consensus on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hyperhomocysteinemia. Patients were divided into AKI group and non-AKI group by the values of ambulatorily monitored renal function and urine volume within seven days after admission recommended in the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Multivariate Logistic regression was used to explore the effects of Hcy on post-AIS AKI as a continuous variable and a categorical variable, respectively. Subgroup analysis was used to investigate the relationship between Hcy and AKI in subgroups. The nonlinear relation between Hcy and AKI was explored by restricted cubic spline regression. **Results** One hundred and fifty patients (12.48%) developed AKI in all subjects. Multivariate Logistic regression showed that after adjustment for potential confounders, the risk of AKI increased by 1.035 times〔OR=1.035, 95%CI (1.019, 1.052), P<0.05〕 for every 1 μmol/L increase in Hcy. With reference to normal Hcy, mild and moderate-to-severe HHcy has been associated with a 1.770-fold〔OR=1.770, 95%CI (1.150, 2.724), P<0.05〕 and 2.927-fold〔OR=2.927, 95%CI (1.671, 5.126), P<0.05〕 increased risk of AKI, separately. Subgroup analysis found that the risk of AKI after AIS increased with the increase of Hcy level (used as a continuous variable) in females, those aged ≥ 75 years, those with hypertension, diabetes or moderate to severe stroke at admission, and those whose stroke type was large-artery atherosclerosis (LAA), small artery occlusion (SAO) or cardio embolism (CE) (P<0.05). When Hcy was analyzed as a categorical variable, mild HHcy was associated with a higher risk of AKI compared with normal Hcy in the male population, those aged<75 years, those with hypertension, diabetes, a history of stroke or mild stroke at admission, and those without coronary heart disease (P<0.05). And moderate-to-severe HHcy was associated with a higher risk of AKI compared with normal Hcy in the female population, those with hypertension, diabetes, or moderate or moderate-to-severe stroke at admission, and those whose stroke type was LAA, SAO or CE regardless of age, coronary heart disease and history of stroke (P<0.05). Restricted cubic regression manifested that there was a nonlinear correlation between Hcy and the risk of AKI, and the curve was convex (P=0.026). The risk of AKI after AIS increased rapidly with the increase of Hcy when admission Hcy was less than 17 mmol/L, but increased slowly with the increase of Hcy when admission Hcy was greater than or equal to 17 mmol/L. **Conclusion** Elevated Hcy is a risk factor for AKI whether as a continuous variable or a categorical variable in AIS patients. So monitoring the level of Hcy is conducive to early identification and prevention of AKI, which is helpful to improve the prognosis in AIS patients.

【Key words】 Ischemic stroke; Homocysteine; Acute kidney injury; Logistic regression; Restricted cubic spline

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）是全球范围内仅次于冠心病的第二大死亡原因[1]，也是常见的致残和降低人均预期寿命的疾病之一[2]，严重影响了患者的健康及生活质量，给家庭和社会带来了沉重的经济负担。大脑和肾脏在解剖学、血管调节及血流动力学等方面具有相似的生理特征，二者通过中枢自主神经网络、交感神经系统、炎症免疫反应等多种机制相互作用[3]。急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）是AIS后较为严重的并发症之一，也是易被忽视和低估的临床综合征。研究表明，约11.60%的缺血性脑卒中患者会出现AKI[4]，增加短期和长期不良预后的发生风险。因此，积极寻找和控制AIS后AKI发生的危险因素对改善患者预后至关重要。

同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）是一种甲硫氨酸和半胱氨酸的天然衍生物，在人体多种生化反应中起着重要作用[5]。Hcy水平升高已被证明是多种疾病的独立危险因素，包括脑卒中、冠心病以及周围血管疾病[6]。有研究表明Hcy升高与肾小球硬化和肾间质纤维化相关[7]，且在一般人群中观察到血浆Hcy水平与估计的肾小球滤过率呈负相关，慢性肾脏疾病患者高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinaemia，HHcy）患病率明显高于健康人群[8]。Hcy可能是导致肾损伤和加速肾功能恶化的重要因素。然而目前关于Hcy与AKI关系的研究不足，对于Hcy与AKI的关系，特别是在AIS患者中，尚不清楚。本研究旨在探讨AIS患者血浆Hcy水平与其发生AKI风险的关系，以期早期识别AKI的高危人群，为AIS人群AKI的防治提高新思路。

1 对象及方法

1.1 研究对象　纳入2018年01月至2021年4月天津医科大学第二医院神经内科收治的AIS住院患者。纳入

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202304.00915v1

标准：（1）年龄≥ 18 岁；（2）参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》的诊断标准[9]，并由经验丰富的神经内科医师通过颅脑 CT/MRI 检查诊断为急性缺血性脑卒中；（3）入院 2 d 内完善血 Hcy 及肾功能检查；（4）入院后 7 d 内至少复查 1 次肾功能指标。排除标准：（1）既往慢性肾功能不全、肾炎或肾病；（2）恶性肿瘤；（3）精神疾病或严重的认知功能障碍；（4）创伤或医源性因素引起的脑卒中；（5）病史及检查资料大部分缺失。根据纳入标准，最终筛选出 1 202 例 AIS 患者为研究对象。本研究经过天津医科大学第二医院伦理委员会批准（KY2015K003），所有纳入的研究对象或其家属对研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过院内电子病例系统，收集研究对象的基线临床资料，内容包括人口学数据（姓名、性别、年龄、联系电话）、既往病史（高血压、糖尿病、脑卒中、冠心病、心房颤动）、个人史（吸烟史，定义为现在 / 既往每日≥ 1 支且持续时间≥ 6 个月；饮酒史，定义为平均每周饮酒≥ 1 次且持续时间≥ 1 年）、入院时美国国立卫生研究院脑卒中量表（the National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）评分、缺血性脑卒中 TOAST 分型及实验室检查结果。实验室检查结果要求患者禁食至少 6 h 后抽取空腹静脉血，收集胆固醇（cholesterol，TC）、三酰甘油（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血肌酐（creatinine，Cr）、血尿酸（uric acid，UA）、血 Hcy，入院后 7 d 内复查的血 Cr 结果。使用酶偶联速率法测定血 Cr，酶免疫分析法测定血 Hcy。

1.2.2 诊断标准及分类标准 参照 2021 年改善全球肾脏病预后指南的 AKI 诊断标准[10]：（1）48 h 内血 Cr 升高 >26.5 μmol/L（0.3 mg/dl）；（2）血 Cr 升高至参考范围上限的 1.5 倍以上，且是已知或经推断发生在 7 d 内；（3）尿量 <0.5ml·kg^{-1}·h^{-1} 持续时间 >6 h；符合以上三项之中的一项即可诊断。动态监测患者入院 7 d 内的肾功能和尿量变化，根据患者是否发生 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组。

为探索 Hcy 与 AIS 后发生 AKI 的关系，将 Hcy 分别作为连续变量和分类变量进行分析。依据《高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识》[11]将患者分为三类：Hcy 正常者（Hcy ≤ 15 μmol/L）、轻型 HHcy 者（Hcy 为 15~30 μmol/L）及中重型 HHcy（Hcy>30 μmol/L）。

1.2.3 统计学分析 应用 SPSS 25.0、Stata 15.0 及 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析。计量资料的正态性采用夏皮洛 – 威尔克方法检验，符合正态分布的以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组比较采用成组 t 检验；计数资料以相对数表示，两组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素 Logistic 回归分析筛选变量，将 P<0.1 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析中。采用多因素 Logistic 回归分析分别探究 Hcy 分别作为连续变量与分类变量对 AIS 后发生 AKI 的影响。并采用亚组分析，将研究对象按照年龄（<60 岁、60~<75 岁及≥ 75 岁）、性别、是否有高血压、是否有糖尿病、是否有冠心病、是否有脑卒中病史、脑卒中类型、入院时脑卒中严重程度（轻度：NIHSS 评分≤ 4 分、中度：NIHSS 评分 5~<15 分、中重度：NIHSS 评分 15~20 分、重度：NIHSS 评分≥ 21 分）进行分层，分别探讨 Hcy 与各亚组人群发生 AKI 的关系。为了进一步探索 Hcy 与 AIS 后发生 AKI 的非线性关系，在多因素 Logistic 回归分析的基础上进行 4 节点（分别为 0.25，0.50，0.75，0.95）限制性立方样条模型。双侧检验水准 α =0.05。

2 结果

2.1 一般临床资料分析 1 202 例 AIS 患者中男 745 例（61.98%），女 457 例（38.02%）；平均年龄为（71.0 ± 11.7）岁；150 例发生 AKI，占总样本量的 12.48%。Hcy 正常者 618 例、轻型 HHcy 者 459 例、中重型 HHcy125 例。AKI 组患者年龄、女性所占比例大于非 AKI 组，入院时 NIHSS 评分高于非 AKI 组，差异有统计学意义（P<0.001）。两组患者脑卒中类型比较，差异有统计学意义（P<0.05）。两组患者吸烟史及高血压患病率、糖尿病患病率、冠心病患病率、有脑卒中病史所占比例、心房颤动患病率比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。

在实验室检查结果方面，与非 AKI 组相比，AKI 组入院时 Hcy、BUN 及 UA 均较高（P<0.001），其余指标组间差异无统计学意义（P>0.05），见表 2。

2.2 基线 Hcy 水平与 AIS 后发生 AKI 的关系的 Logistic 回归分析 以 AIS 后是否发生 AKI 为因变量（赋值：发生 =1，未发生 =0），以所有临床资料为自变量进行单因素 Logistic 回归，结果显示，性别、年龄、饮酒史、脑卒中类型、入院时 NIHSS 评分、Hcy、BUN、UA 水平与 AIS 后发生 AKI 的影响因素（P<0.1），见表 3。

多因素 Logistic 回归分析结果显示，模型 1 中未调整任何混杂变量，结果显示，Hcy 作为连续变量时，随着 Hcy 每升高 1 μmol/L，AIS 后发生 AKI 的风险增加（P<0.05）。Hcy 作为分类变量时，相较于 Hcy 正常，轻型和中重型 HHcy 增加 AIS 后发生 AKI 的风险（P<0.05）。

模型 2 调整了年龄和性别因素，结果显示，Hcy 作为连续变量和分类变量时，Hcy 均是 AIS 后发生 AKI 的

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202304.00915v1

影响因素（$P<0.05$）。

模型 3 调整了单因素 Logistic 回归分析 $P<0.1$ 的变量，结果显示，Hcy 作为连续变量时，Hcy 每升高 1 μmol/L，AIS 后发生 AKI 的风险增加（$P<0.05$）。Hcy 作为分类变量时，相较于 Hcy 正常，轻型和中重型 HHcy 增加 AIS 后发生 AKI 的风险（$P<0.05$），见表 4。

2.3　Hcy 水平与 AIS 后发生 AKI 的亚组分析结果　亚组分析结果显示，Hcy 作为连续变量时，在女性、年龄 ≥ 75 岁、有高血压、有糖尿病、入院时为中重度脑卒中及脑卒中类型为 LAA、SAA 或 CE 的 AIS 患者中，AKI 的发生风险随 Hcy 水平的升高而增加（$P<0.05$），见图 1。

Hcy 作为分类变量时，在男性、<75 岁、有高血压、有糖尿病、有脑卒中病史、无冠心病及入院时为轻度卒中的 AIS 患者中，轻型 HHcy 者较 Hcy 正常者发生 AKI 的风险升高（$P<0.05$），见图 2。

在女性、有高血压、有糖尿病、无论年龄大小、是否有冠心病、是否有脑卒中病史、入院时为中度或中重度脑卒中及脑卒中类型为 LAA、SAA 或 CE 的 AIS 患者中，中重型 HHcy 者较 Hcy 正常者发生 AKI 的风险升高（$P<0.05$），见图 3。

2.4　Hcy 与 AIS 后发生 AKI 的非线性关系　限制性立方样条模型结果显示，Hcy 与 AIS 后 AKI 发生风险之间存在非线性关联，且呈上凸型曲线（$P=0.026$）。当入院时 Hcy<17 mmol/L 时，AIS 后发生 AKI 的风险随 Hcy 的升高快速升高；当入院时 Hcy ≥ 17 mmol/L 时，AIS 后发生发生 AKI 的风险随 Hcy 的升高而缓慢上升，见图 4。

3　讨论

Hcy 是甲硫氨酸末端甲基裂解形成的人体内非必需含硫 α- 氨基酸[12]，正常情况下，Hcy 在一些复合维生素 B 的帮助下通过甲硫氨酸循环、甲基化及转硫途径等重新合成甲硫氨酸或半胱氨酸[13]，使体内浓度维持在较低水平。由于环境因素、遗传变异及生活饮食习惯等因素的影响，Hcy 可在体内堆积，从而造成 HHcy，对人体健康产生各种危害[14]。

研究表明 Hcy 的升高与心血管疾病和脑血管疾病的高风险相关[15-16]。一项纳入 10 项研究共 10 103 名健康调查对象的荟萃分析显示，Hcy 是冠心病发生的独立危险因素，Hcy 每升高 5 μmol/L，冠心病的发生风险增加 22%[17]。WU 等[18]发现 Hcy 与脑卒中和缺血性脑卒中的发生存在剂量 - 反应关系，Hcy 每增加 1 μmol/L，发生脑卒中和缺血性脑卒中的风险分别增加 1.06 倍和 1.05 倍。此外，Hcy 在急慢性肾损伤的发生和发展中起着重要作用。COHEN 等[19]通过对 17 010 例来自以色列的研究对象进行分析发现，Hcy ≥ 15 μmol/L 受试

表 1　AKI 组与非 AKI 组患者人口学资料比较

Table 1　Comparison of demographic data between AKI group and non-AKI group

组别	例数	性别（男 / 女）	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	吸烟史〔n（%）〕	饮酒史〔n（%）〕	高血压〔n（%）〕	糖尿病〔n（%）〕	冠心病〔n（%）〕
AKI 组	150	81/69	73.6 ± 12.6	69（46.00）	25（16.67）	114（76.00）	46（30.67）	40（26.67）
非 AKI 组	1 052	664/388	70.7 ± 11.5	430（40.87）	263（25.00）	760（72.24）	354（33.65）	281（26.71）
χ^2（t）值		4.632	2.849[a]	1.42	5.004	0.934	0.526	0
P 值		0.031	0.004	0.233	0.025	0.334	0.468	0.991

组别	有脑卒中病史〔n（%）〕	心房颤动〔n（%）〕	脑卒中类型〔n（%）〕					入院时 NIHSS 评分（$\bar{x}\pm s$，分）
			LAA	SAA	CE	SOE	SUE	
AKI 组	57（38.00）	24（16.00）	55（36.67）	46（30.67）	32（21.33）	1（0.67）	16（10.67）	11.0 ± 8.2
非 AKI 组	345（32.79）	124（11.79）	359（34.13）	471（44.77）	116（11.03）	13（1.24）	93（8.84）	6.0 ± 6.1
χ^2（t）值	1.598	2.158			18.493			7.254[a]
P 值	0.206	0.142			0.001			<0.001

注：LAA= 大动脉粥样硬化型，SAA= 小动脉闭塞型，CE= 心源性栓塞型，NIHSS= 美国国立卫生研究院脑卒中量表；[a] 表示 t 值

表 2　AKI 组与非 AKI 组患者基线实验室检查结果比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2　Comparison of baseline laboratory parameters between AKI group and non-AKI group

组别	例数	Hcy（μmol/L）	BUN（mmol/L）	UA（μmol/L）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	HDL（mmol/L）	LDL（mmol/L）
AKI 组	150	22.61 ± 11.86	9.21 ± 5.70	378.0 ± 144.3	4.77 ± 1.49	1.62 ± 1.34	1.15 ± 0.34	3.04 ± 1.19
非 AKI 组	1 052	17.09 ± 9.48	6.09 ± 2.69	330.1 ± 99.9	4.81 ± 1.17	1.61 ± 1.10	1.14 ± 1.10	3.09 ± 0.95
t 值		5.451	6.613	3.927	0.316	0.109	0.168	0.512
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.753	0.913	0.866	0.609

注：Hcy= 同型半胱氨酸，BUN= 血尿素氮，UA= 血尿酸，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL= 高密度脂蛋白，LDL= 低密度脂蛋白，Cr= 血肌酐

ChinaXiv合作期刊

表 3 AIS 后发生 AKI 影响因素的单因素 Logistic 回归分析
Table 3 Univariate Logistic regression analysis of factors associated with AKI after AIS

项目	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*
性别（以男性为参照）	-0.377	0.176	4.595	0.032	0.686	（0.486，0.968）
年龄	0.022	0.008	8.011	0.032	1.022	（1.007，1.038）
吸烟史（以无吸烟史为参照）	0.209	0.175	1.417	0.234	1.232	（0.874，1.738）
饮酒史（以无饮酒史为参照）	-0.511	0.230	4.917	0.027	0.600	（0.382，0.942）
高血压（以无高血压为参照）	0.196	0.203	0.931	0.334	1.217	（0.817，1.812）
糖尿病（以无糖尿病为参照）	-0.137	0.189	0.526	0.468	0.872	（0.602，1.262）
冠心病（以无冠心病为参照）	-0.002	0.197	0.000	0.991	0.998	（0.678，1.469）
脑卒中病史（以无脑卒中病史为参照）	0.228	0.181	1.593	0.207	1.256	（0.882，1.789）
心房颤动（以无心房颤动为参照）	0.355	0.242	2.140	0.144	1.425	（0.886，2.292）
脑卒中类型（以 LAA 为参照）			17.717	0.001		
SAA	-0.116	0.307	0.143	0.706	0.890	（0.488，1.625）
CE	-0.566	0.312	3.301	0.069	0.568	（0.308，1.046）
SOE	0.472	0.336	1.971	0.160	1.603	（0.829，3.100）
SUE	-0.805	1.072	0.563	0.453	0.447	（0.055，3.658）
入院时 NIHSS 评分	0.094	0.012	66.288	<0.001	1.098	（1.074，1.123）
Hcy	0.043	0.007	36.746	<0.001	1.044	（1.030，1.059）
BUN	0.212	0.025	71.207	<0.001	1.236	（1.177，1.298）
UA	0.004	0.001	25.085	<0.001	1.004	（1.002，1.005）
TC	-0.028	0.073	0.143	0.705	0.973	（0.844，1.122）
TG	0.008	0.076	0.012	0.913	1.008	（0.869，1.170）
HDL	0.048	0.284	0.028	0.866	1.049	（0.601，1.830）
LDL	-0.055	0.090	0.367	0.545	0.947	（0.794，1.130）

表 4 Hcy 与 AIS 后发生 AKI 关系的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of Hcy（as a continuous variable or a categorical variable） and AKI after AIS

项目	模型 1			模型 2			模型 3		
	OR 值	95%*CI*	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值
Hcy（连续变量）	1.044	（1.030，1.059）	<0.001	1.046	（1.031，1.061）	<0.001	1.035	（1.019，1.052）	<0.001
Hcy（分类变量，以 Hcy 正常为参照）									
轻型 HHcy	2.487	（1.681，3.679）	<0.001	2.519	（1.689，3.759）	<0.001	1.770	（1.150，2.724）	0.009
中重型 HHcy	4.021	（2.414，6.699）	<0.001	4.294	（2.558，7.208）	<0.001	2.927	（1.671，5.126）	<0.001

注：模型 1 未调整任何混杂因素；模型 2 调整了性别和年龄；模型 3 调整了单因素 Logistic 回归分析中 *P*<0.1 的变量，包括性别、年龄、饮酒史、脑卒中类型、入院时 NIHSS 评分、Hcy、BUN 和 UA

者发生慢性肾损伤的风险是 Hcy 正常者的 7.43 倍。本研究结果表明，无论作为连续变量还是分类变量，Hcy 均是发生 AKI 的危险因素。作为连续变量时，Hcy 每升高 1 μmol/L，AIS 后发生 AKI 的风险增加（*OR*=1.035）；作为分类变量时，轻型和中重型 HHcy 者较 Hcy 正常者发生 AKI 风险增加（*OR* 值分别为 1.770、2.927）。早期动态监测血浆 Hcy 水平并在一定程度上加以干预或许可预防 AKI 的发生，改善患者预后，减轻医疗负担。

本研究结果显示，无论作为分类变量还是连续变量，Hcy 对既往有高血压、糖尿病、脑卒中病史的 AIS 患者发生 AKI 的影响均较无基础疾病的患者更为显著，提示 Hcy 可能协同增强基础风险因素对肾脏的损伤。这与 GAO 等[20]的研究类似，其通过建立高血压和非高血压大鼠的 HHcy 模型，发现两组 HHcy 模型及正常 Hcy 的高血压大鼠中均发现肾小球滤过率降低和肾脏结构破坏，但伴高血压的 HHcy 大鼠中肾小球滤过率下降最多且肾脏结构破坏最明显，提示 Hcy 可与高血压协同作用加重肾损伤。因此，对于患有慢性基础疾病的患者更应及时监测并干预 Hcy，减轻肾脏损害，提高患者生存质量。

目前对于 Hcy 升高与肾损伤发生的相关机制尚不完全清楚，可能的机制如下：（1）肾组织特别是肾小管上皮细胞是体内耗氧量较高的部位之一，大量的线粒体在此聚集，Hcy 通过线粒体损伤途径造成线粒体肿胀、

chinaXiv:202304.00915v1

ChinaXiv合作期刊

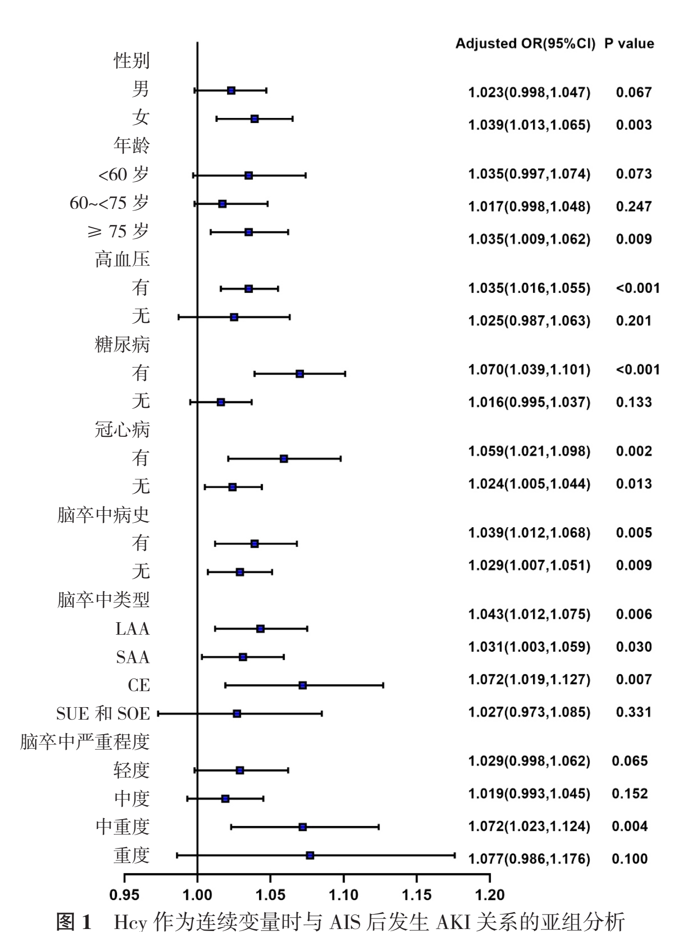


图 1 Hcy 作为连续变量时与 AIS 后发生 AKI 关系的亚组分析

Figure 1 Subgroup analysis of the relationship between Hcy as a continuous variable and AKI after AIS

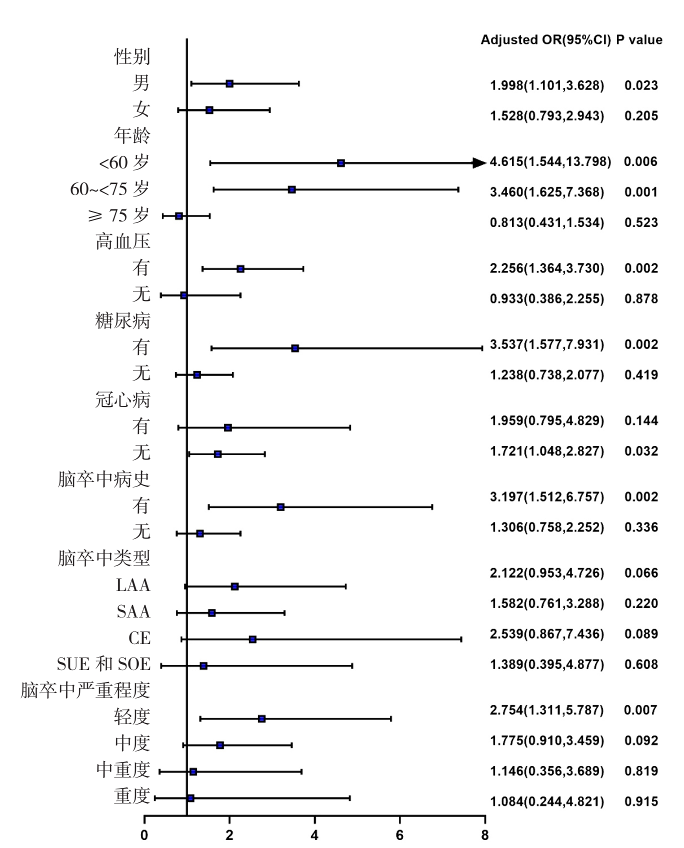


图 2 轻型 HHcy 与 AIS 后发生 AKI 关系的亚组分析（以 Hcy 正常为参照）

Figure 2 Subgroup analysis of the relationship between mild HHcy and AKI after AIS using normal Hcy as the reference group

线粒体碎片化及线粒体功能障碍，从而诱导并加重肾脏细胞凋亡，促进肾损伤的发生和发展[21]；（2）Hcy 在体内的异常堆积可能通过抑制细胞自噬介导肾损伤。ZHANG 等[22]在饮食因素诱导的 HHcy 大鼠模型中发现 HHcy 可降低肾组织自噬相关基因的关键转录因子 EB 的表达，进一步抑制其介导的自噬的激活，导致肾脏清除毒性物质的能力下降，从而引起肾损伤和机体稳态失衡；（3）蛋白激酶 c 相关的内皮型一氧化氮合酶可在 HHcy 的介导下在一定程度上失活，减少一氧化氮的生成，导致内皮功能障碍，抑制肾动脉的血管收缩和舒张，从而引起肾损伤并加速肾损伤的进展[23]；（4）炎症反应和氧化应激在 Hcy 导致肾损伤中起着重要作用。当机体处于高 Hcy 状态时，调节炎症和免疫反应相关的核因子 κB（NF-κB）被激活，从而上调促炎细胞因子，同时下调抗炎细胞因子诱导炎症反应，引起内皮细胞功能障碍，导致肾损伤[24]。此外 HHcy 可增加活性氧的产生，破坏机体氧化和抗氧化的平衡，同时增强肾脏局部的氧化应激，使肾脏处于慢性氧化应激状态，促进肾小球硬化和肾小管间质病变，引发 AKI[25]。未来仍需进一步探索 Hcy 与肾损伤的潜在机制，以更好地预防急、慢性肾损伤的发生和进展。

本研究存在一定的局限性：首先，本研究为单中心回顾性研究，在入组条件必须满足有≥ 2 次肾功能数据，可能存在一定的选择偏倚；其次，由于中型和重型 HHcy 患者数量有限，将其合并为中重度升高 Hcy 组，可能会对结果造成一定的影响。需多中心大样本前瞻性的队列研究进一步证实 Hcy 对 AIS 后发生 AKI 的影响。

综上所述，Hcy 无论作为连续变量还是分类变量均是 AIS 后发生 AKI 的危险因素，且在合并慢性基础疾病的患者中更为显著，监测患者 Hcy 水平有助于早期识别并预防 AKI，改善患者预后。

作者贡献：王晓雯、李新、夏晓爽负责构思及设计研究及审查和编辑写作；王晓雯、肖统领负责数据管理、形式分析和原稿写作；王晓雯、王祎、杨莹负责调查开展；李新负责资金提供和资源提供。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］ABOU-CHEBL A. Management of acute ischemic stroke［J］. Curr Cardiol Rep，2013，15（4）：348. DOI：10.1007/s11886-013-0348-4.

［2］PEGA F，NÁFRÁDI B，MOMEN N C，et al. Global，regional，

chinaXiv:202304.00915v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202304.00915v1

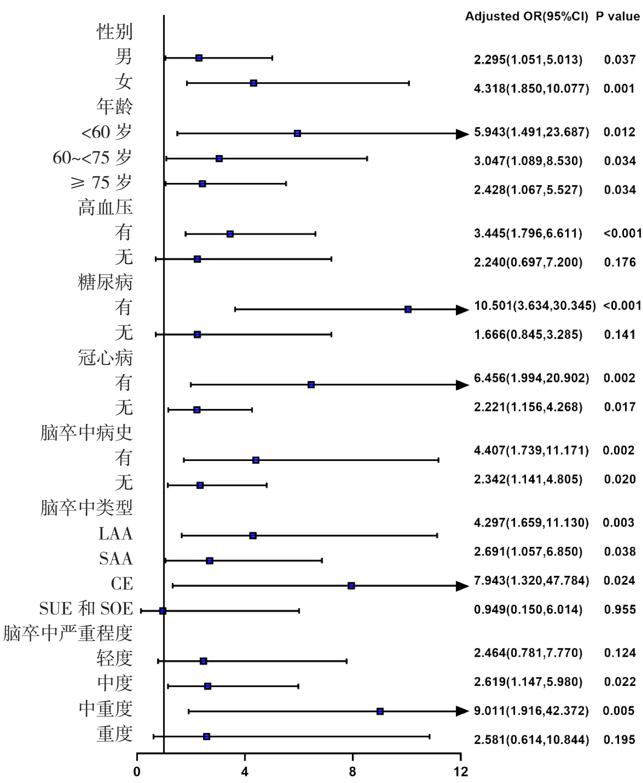


图 3 中重型 HHcy 与 AIS 后发生 AKI 关系的亚组分析（以 Hcy 正常为参照）

Figure 3 Subgroup analysis of the relationship between moderate-to-severe HHcy and AKI after AIS using normal Hcy as the reference group

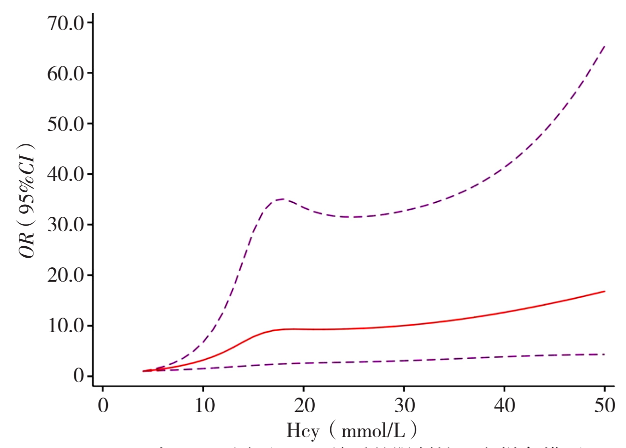


图 4 Hcy 与 AIS 后发生 AKI 关系的限制性立方样条模型

Figure 4 Restricted cubic regression of Hcy and AKI risk after AIS

and national burdens of ischemic heart disease and stroke attributable to exposure to long working hours for 194 countries, 2000–2016: a systematic analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury [J]. Environ Int, 2021, 154: 106595. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106595.

[3] TANAKA S, OKUSA M D. Crosstalk between the nervous system and the kidney [J]. Kidney Int, 2020, 97 (3): 466–476. DOI: 10.1016/j.kint.2019.10.032.

[4] ZORRILLA-VACA A, ZIAI W, CONNOLLY E S Jr, et al. Acute kidney injury following acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of prevalence rate and mortality risk [J]. Cerebrovasc Dis, 2018, 45 (1/2): 1–9. DOI: 10.1159/000479338.

[5] PUSCEDDU I, HERRMANN W, KLEBER M E, et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. Eur J Nutr, 2020, 59 (4): 1399–1411. DOI: 10.1007/s00394-019-01993-8.

[6] KOKLESOVA L, MAZURAKOVA A, SAMEC M, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person [J]. EPMA J, 2021, 12 (4): 477–505. DOI: 10.1007/s13167-021-00263-0.

[7] PUSHPAKUMAR S, KUNDU S, SEN U. Hydrogen sulfide protects hyperhomocysteinemia-induced renal damage by modulation of caveolin and eNOS interaction [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 2223. DOI: 10.1038/s41598-018-38467-6.

[8] KONG X L, MA X J, ZHANG C Y, et al. Hyperhomocysteinemia increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese middle-aged and elderly population-based cohort [J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49 (4): 661–667. DOI: 10.1007/s11255-016-1452-3.

[9] 彭斌，刘鸣，崔丽英. 与时俱进的新指南——《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读 [J]. 中华神经科杂志，2018，51(9): 657–659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.001.
PENG B, LIU M, CUI L Y. New evidence, new guideline: interpretation of the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51 (9): 657–659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.001.

[10] LAMEIRE N H, LEVIN A, KELLUM J A, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference [J]. Kidney Int, 2021, 100 (3): 516–526. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.028.

[11] 李东晓，张尧，张宏武，等. 高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识 [J]. 罕少疾病杂志，2022，29 (6): 1–4. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.001.

[12] ZARIC B L, OBRADOVIC M, BAJIC V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia [J]. Curr Med Chem, 2019, 26 (16): 2948–2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949.

[13] FINKELSTEIN J D. Methionine metabolism in mammals [J]. J Nutr Biochem, 1990, 1 (5): 228–237. DOI: 10.1016/0955-2863(90)90070-2.

[14] KIM J, KIM H, ROH H, et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance [J]. Arch Pharm Res, 2018, 41 (4): 372–383. DOI: 10.1007/s12272-018-1016-4.

[15] REHMAN T, SHABBIR M A, INAM-UR-RAHEEM M, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases [J]. Food Sci Nutr, 2020, 8 (9): 4696–4707. DOI: 10.1002/fsn3.1818.

[16] MORETTI R, GIUFFRÉ M, CARUSO P, et al. Homocysteine in neurology: a possible contributing factor to small vessel disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (4): 2051. DOI: 10.3390/ijms22042051.

ChinaXiv合作期刊

[17] WANG B, MO X Y, WU Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the correlation between plasma homocysteine levels and coronary heart disease [J]. J Thorac Dis, 2022, 14 (3): 646-653. DOI: 10.21037/jtd-22-78.

[18] WU X Y, ZHOU Q G, CHEN Q, et al. Association of homocysteine level with risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30 (11): 1861-1869. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.07.026.

[19] COHEN E, MARGALIT I, SHOCHAT T, et al. The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort [J]. J Nephrol, 2019, 32 (5): 783-789. DOI: 10.1007/s40620-019-00618-x.

[20] GAO N, ZHANG Y Z, LI L, et al. Hyperhomocysteinemia-induced oxidative stress aggravates renal damage in hypertensive rats [J]. Am J Hypertens, 2020, 33 (12): 1127-1135. DOI: 10.1093/ajh/hpaa086.

[21] ZHANG M, DONG R, DA J J, et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates acute kidney injury via increased mitochondrial damage [J]. Front Physiol, 2022, 13: 967104. DOI: 10.3389/fphys.2022.967104.

[22] ZHANG S Y, ZHANG Y R, ZHANG X Y, et al. Nitrative stress-related autophagic insufficiency participates in hyperhomocysteinemia-induced renal aging [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 4252047. DOI: 10.1155/2020/4252047.

[23] GAIFULLINA A S, LAZNIEWSKA J, GERASIMOVA E V, et al. A potential role for T-type calcium channels in homocysteinemia-induced peripheral neuropathy [J]. Pain, 2019, 160 (12): 2798-2810. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001669.

[24] HU H M, WANG C Y, JIN Y, et al. Catalpol inhibits homocysteine-induced oxidation and inflammation via inhibiting Nox4/NF-κB and GRP78/PERK pathways in human aorta endothelial cells [J]. Inflammation, 2019, 42 (1): 64-80. DOI: 10.1007/s10753-018-0873-9.

[25] ZHONG M F, ZHAO Y H, XU H, et al. The cardiovascular effect of systemic homocysteine is associated with oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla [J]. Neural Plast, 2017, 2017: 3256325. DOI: 10.1155/2017/3256325.

（收稿日期：2022-12-22；修回日期：2023-03-01）
（本文编辑：毛亚敏）

chinaXiv:202304.00915v1